

525,006

10/525006

(2)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年8月5日 (05.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/064828 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/196, 9/08, 47/18, 47/32,  
47/34, A61P 27/02, 29/00, A01N 25/02, 33/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000350

(22) 国際出願日: 2004年1月16日 (16.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-12427 2003年1月21日 (21.01.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製  
薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町2丁  
目5番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 澤 嗣郎  
(SAWA, Shirou) [JP/JP]; 〒651-2116 兵庫県 神戸市 西  
区南別府4丁目366-1 105号 Hyogo (JP). 藤田  
修平 (FUJITA, Shuhel) [JP/JP]; 〒651-2135 兵庫県 神  
戸市 西区王塚台3丁目93 ルックハイツ2-105  
Hyogo (JP).(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒530-0003 大阪府  
大阪市 北区堂島2丁目1番27号 桜橋千代田ビル  
5階 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)  
の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人  
の資格に関する申立て (規則4.17(ii))— USのみのための発明者である旨の申立て (規則  
4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AQUEOUS LIQUID PREPARATION CONTAINING 2-AMINO-3-(4-BROMOBENZOYL)PHENYLACETIC ACID

(54) 発明の名称: 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸含有水性液剤

(57) Abstract: An aqueous liquid preparation containing 2-amino-3-(4-bromobenzoyl)phenylacetic acid, its pharmacologically acceptable salt or a hydrate thereof together with an alkyl aryl polyether alcohol-type polymer such as tyloxapol or a polyethylene glycol fatty acid ester such as glycol monostearate is stable and an antiseptic contained therein, if any, can exert a sufficient antiseptic efficacy over a long time. Therefore, the preparation is useful as an ophthalmic drop for treating palpebritis, conjunctivitis, scleritis and postoperative inflammation. It is also useful as a nasal drop for treating allergic rhinitis and inflammatory rhinitis (chronic rhinitis, thickening rhinitis, nasal polyp, etc.).

(57) 要約: 2-アミノ-3-(4-ブロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物とチロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーまたはモノステアリン酸グリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルとを含有する水性液剤は安定であり、防腐剤が配合されている場合でも防腐剤は長期間にわたって、十分な防腐効力を有するので、点眼剤として眼瞼炎、結膜炎、強膜炎および術後炎症などの治療に有用である。また、点鼻剤としてアレルギー性鼻炎および炎症性鼻炎(慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻茸など)の治療に有用である。

WO 2004/064828 A1

## 明 細 書

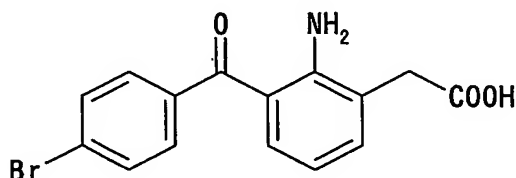
## 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸含有水性液剤

## 5 技術分野

本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物とアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤に関する。

## 背景技術

次の式 (I) :



15

で表され、化学名が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸(一般名:プロムフェナク)である化合物を包含するベンゾイルフェニル酢酸誘導体が知られている(特開昭52-23052号、対応US特許4,045,576号)。2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理学的に許容できる塩およびそれらの水和物は、非ステロイド性抗炎症剤として知られ、眼科領域においては外眼部および前眼部の炎症性疾患(例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症など)に対して有効であり、そのナトリウム塩が点眼液の形態で実用に供されている(「最近の新薬2001」、2001年版、

20

株式会社薬事日報社、2001年5月11日、p. 27-29)。

上記点眼液は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸に、水溶性高分子(ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)および亜硫酸塩(亜硫酸ナトリウム塩、亜硫酸カリウム塩など)を添加することにより、

5 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の安定化が図られている(特許第2683676号、対応US特許4,910,225号)。

また上記以外の点眼剤として、特許第2954356号(対応US特許5,603,929号、5,653,972号)には、酸性眼科用試剤に抗菌性高分子4級アンモニウム化合物およびホウ酸を配合させてなる安定な眼科用組成

10 物が報告されている。酸性眼科用試剤の例示として2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が挙げられている。

また、特許第2954356号には、「塩化ベンザルコニウムは、眼科用溶液において広く使用される保存剤である。しかし、塩化ベンザルコニウムおよび他の4級アンモニウム化合物は、一般に非ステロイド系抗炎症薬剤のような、

15 酸性基を有する薬剤の眼科用組成物と適合しないと考えられる。これらの保存剤は、荷電した薬剤化合物と錯体を形成するにつれて、機能する能力を失う」旨記載されている。

これら先行技術には、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルが、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩などの水

20 性液剤の安定化を図れ、かつ塩化ベンザルコニウムおよび他の4級アンモニウム化合物の防腐効力の低下を抑制する旨の記載はない。

#### 発明の開示

25 本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する、眼に刺激の

ないpH領域において安定で、しかも塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤が配合されている場合は、防腐効力が実質的に劣化しない水性液剤を提供することにある。

また、本発明の他の目的は、水溶液における2-アミノ-3-(4-プロモ  
5 ペンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化方法を提供することにある。

さらに本発明の他の目的は、2-アミノ-3-(4-プロモペンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水性液剤中に、特に塩化ベンザルコニウムなどの第4級アン  
10 モニウム塩類が防腐剤として配合されている場合に、防腐剤の防腐効力の低下が抑制された水性液剤を提供することにある。

本発明者らは種々検討を重ねた結果、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモペンゾイル)フェニル酢酸、その薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の水性液剤が、例えばチロキサポールなどのアルキルアリールポリエ  
15 ーテル型ポリマーまたは、例えばモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステル添加により、眼刺激のないpH領域において安定で、2-アミノ-3-(4-プロモペンゾイル)フェニル酢酸の経時変化を抑制できること、さらに水性液剤が防腐剤を含有する場合、防腐剤の防腐効力が劣化することを長期間にわたり抑制できることを見出し、さ  
20 らに研究を進めて本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、

(1) 2-アミノ-3-(4-プロモペンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリールポリエ  
25 テルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有することを特徴とする水性液剤、

(2) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3

～10であり、アルキルの炭素数が1～18であり、アリールがフェニル残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $O(CH_2CH_2O)_xH$ で表され、式中のXは5～100の整数を示すものである上記(1)記載の水性液剤、

(3) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポール  
5 である上記(1)または(2)に記載の水性液剤、

(4) ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12～18である上記(1)記載の水性液剤、

(5) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレングリコールである上記(1)または(4)に記載の水性液剤、

10 (6) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される上記(1)～(3)のいずれかに記載の水性液剤、

(7) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの濃度は下限濃度が0.02w/v%で、上限濃度が0.1w/v%の範囲から選択される上記(1)、(2)

15 または(4)のいずれかに記載の水性液剤、

(8) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01～0.5w/v%である上記(1)～(7)のいずれかに記載の水性液剤、

20 (9) 防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有する上記(1)～(8)のいずれかに記載の水性液剤、

(10) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩がナトリウム塩である上記(1)～(9)のいずれかに記載の水性液剤、

25 (11) 水性液剤のpHが7～9の範囲内である上記(1)～(10)のいずれかに記載の水性液剤、

(12) 水性液剤のpHが7.5～8.5の範囲内である上記(11)に記載

の水性液剤、

(13) 点眼液である上記(1)～(12)のいずれかに記載の水性液剤、

(14) 点鼻液である上記(1)～(12)のいずれかに記載の水性液剤、

(15) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・

5 水和物、およびチロキサポール0.01w/v%～0.5w/v%を含有する  
点眼液、

(16) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・  
水和物、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール0.02w/v%～

0.1w/v%を含有する点眼液、

10 (17) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはそ  
の薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロキ  
サポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特  
徴とする、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル  
酢酸、その薬理学的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定化する方法、

15 および

(18) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはそ  
の薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水性  
液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合  
することを特徴とする、該水性液剤中の防腐剤の防腐効力の低下を抑制する方

20 法、

に関する。

本発明によれば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸  
もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液  
剤に、チロキサポールなどのアルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリ  
25 マーまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリ  
コール脂肪酸エステルを配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモ

ベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する安定な水性液剤を調製できる。また、本発明の水性液剤は、防腐剤が配合される場合に、十分な防腐効力も有している。

したがって、本発明の水性液剤は、例えば点眼液として、例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などの治療に有利に用いられる。また、点鼻剤として、例えばアレルギー性鼻炎および炎症性鼻炎（例えば慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻茸など）などの治療に有利に用いることができる。

本発明において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩やカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。これらの塩のうち、特にナトリウム塩が好ましい。

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸およびその薬理学的に許容できる塩は、例えば、特開昭52-23052号（対応US特許4,045,576号）記載の方法またはそれに準じた方法により適宜製造することができる。これら化合物は、合成の条件、再結晶の条件などによりそれらの水和物として得られる。水和物としては例えば1/2水和物、1水和物、3/2水和物などが例示されるが、3/2水和物が好ましい。

本発明の水性液剤において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の含有量（濃度範囲）は、通常、0.01w/v%~0.5w/v%程度、好ましくは0.05w/v%~0.2w/v%程度、特に好ましくは0.1w/v%程度とし、使用目的、適応症状の程度に応じて適宜増減するのが好ましい。

本発明において2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーのアルキルの炭素数は1~18程度である。具体的には、たとえば

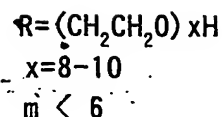
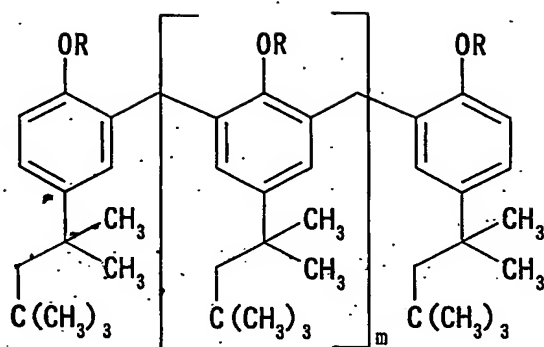
メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、1, 1ジメチルブチル基、2, 2ジメチルブチル基、1, 2ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、ノニル基、イソノニル基、デシル基、イソデシル基、ウンデシル基、イソウンデシル基、ドデシル基、イソドデシル基、トリデシル基、イソトリデシル基、テトラデシル基、イソテトラデシル基、ペンタデシル基、イソペンタデシル基、ヘキサデシル基、イソヘキサデシル基、ヘプタデシル基、イソヘプタデシル基、オクタデシル基、イソオクタデシル基およびそれらの異性体などが挙げられるが、これらのうちオクチル基およびその異性体（例えばイソオクチル基、*sec*-オクチル基、1-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、1, 5ジメチルヘキシル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基など）が好ましく、オクチル基の異性体である1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基が特に好ましい。

アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーのアリールはフェニル残基が好ましい。ポリエーテルアルコールとしては、式 $O(CH_2CH_2O)_xH$ （式中のXは5～100の整数を示す。）で表されるポリエーテルアルコール、好ましくはXは5～30の整数であるポリエーテルアルコール、さらに好ましくはXは8～10の整数であるポリエーテルアルコールである。

ポリマーの平均重合度は3～10程度が好ましい。

上記アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーのうち、下記構造を有するチロキサポール（Tyloxapol）が特に好ましい。





- 本発明において2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のポリエチレングリコール脂肪酸エステルの脂肪酸は炭素数12~18の脂肪酸が好ましい。具体的化合物としては、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(ステアリン酸ポリオキシル8、ステアリン酸ポリオキシル40など)、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノオレイン酸ポリエチレングリコール、ジイソステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリル酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらのうちモノステアリン酸ポリエチレングリコールが好ましく、ステアリン酸ポリオキシル40(Polyoxyl 40 stearate)が特に好ましい。ステアリン酸ポリオキシル40は、酸化エチレンの縮重合体のモノステアリン酸エステルで、 $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ で表され、 $n$ は約40の非イオン性界面活性剤である。
- 本発明の水性液剤において、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの含有量(濃度範囲)は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限0.01w/v%程度、上限0.5w/v%程度である。たとえば、チロキサポールの含有量(濃度範囲)は、下限0.01、0.02または0.03w/v%程度、上限0.05、0.1、0.3または0.5w/v%程度、好ましくは下限0.02w/v%程度、上限0.05w/v%程度である。

本発明の水性液剤において、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル含有量（濃度範囲）は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限0.02 w/v%程度、上限0.1 w/v%程度である。たとえば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール含有量（濃度範囲）は、下限0.02 w/v%程度、上限0.1 w/v%程度、好ましくは下限0.02 w/v%程度、上限0.05 w/v%程度である。

本発明の水性液剤において、たとえばチロキサポールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物1重量部に対し、下限0.1または0.2重量部程度、上限0.5、1、3または5重量部程度である。

本発明の水性液剤において、たとえばモノステアリン酸ポリエチレングリコールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物1重量部に対し、下限0.2重量部程度、上限0.5、1重量部程度である。

本発明の水性液剤に用いられる防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウムや塩化ベンゼトニウムなどの第4級アンモニウム塩類、グルコン酸クロルヘキシジンなどが挙げられるが、特に塩化ベンザルコニウムが好ましい。

さらに、本発明の水性液剤には、本発明の目的に反しない限り、通常用いられる等張化剤、緩衝剤、粘稠化剤、安定化剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤などの各種添加剤を適宜添加してもよい。等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、ホウ酸、ホウ砂、アミノ酸などが挙げられる。粘稠化剤としては、ポリピニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロ

5. ピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムなどが挙げられる。安定化剤としては、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩などが挙げられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウムなどが挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸などが挙げられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

本発明の水性液剤に配合される上記各添加剤の濃度は、例えば等張化剤は浸透圧比が0.8～1.2程度になる濃度に配合し、緩衝剤は0.01～2w/v%程度、粘稠化剤は0.1～10w/v%程度である。

10. 本発明の水性液剤のpHは、約6～9程度、好ましくは約7～9程度、特に好ましくは約7.5～8.5程度に調整される。

本発明の水性液剤においては、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

15. 本発明の水性液剤は、自体公知の調製法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則の液剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

本発明の水性液剤は、温血動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）に使用することができる。

20. 本発明の水性液剤は、上記した成分を例えば蒸留水、滅菌精製水に溶解させることにより容易に製造される。例えば、点眼剤として使用する場合は、外眼部および前眼部の炎症性疾患、具体的には例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などに用いることができる。その投与量は、例えば2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物0.1w/v%含有する本発明の点眼剤を成人に点眼する場合は、1回1～2滴を1日3～6回点眼すればよい。なお、適応症状の程度などにより、適宜投与回数を増減する。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実験例 1 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

5. 第1表に示す4処方の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填後、60℃における安定性について試験した。

第1表

処 方	比較例1	A-01	A-02	A-03
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
酢酸	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
塩化ベンザルコニウム	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
ポリソルベート80	0.15g	—	—	—
ステアリン酸ポリオキシル40	—	0.15g	—	—
チロキサポール	—	—	0.15g	0.02g
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
60℃-4Wの残存率(%)	51.3	63.7	73.8	89.6

- 10 第1表の残存率(%)は、容器からの水分の飛散を補正した値である。第1表から明らかなように、pH7.0、60℃、4週において、チロキサポール、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリソルベート80配合点眼液の順で2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

また、チロキサポール配合点眼液（処方A-02およびA-03）において、チロキサポール0.02w/v%配合した処方A-03の方が0.15w/v%配合した処方A-02よりも2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

5

実験例2 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

10

第2表に示す5処方の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填した。60℃、4週間保存後、点眼液中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸量および点眼液のpHを測定した。

第2表

処 方		A-04	A-05	A-06	A-07	A-08
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム		0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
柿酸		1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
柿砂		1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
塩化ベンザルコニウム		0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
ポリリパ-ト 80		—	—	—	—	—
チロキサール		0.02 g	0.05 g	0.03 g	—	—
ステアリン酸ポリオキシル 40		—	—	—	0.02 g	0.05 g
ポリビニルピロリドン(K-30)		2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g	1.0 g
エト酸ナトリウム		0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
水酸化ナトリウム		適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水		適量	適量	適量	適量	適量
全量		100 mL	100mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH		8.17	8.16	8.15	8.19	8.19
60℃-4W	残存率 (%)	92.6	90.9	92.0	93.4	93.1
	pH	8.15	8.16	8.15	8.13	8.14

点眼液調整時の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムを100%としたときの、60℃、4週後の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの残存率およびpHを第2表に示した。なお残存率は容器からの水分の飛散を補正した値である。第2表から明らかなように、pH約8.2において、0.02、0.03および0.05w

／v %チロキサポールまたは0.02、0.05w／v %ステアリン酸ポリオキシル40を配合した処方A-04、A-05、A-06、A-07およびA-08は、60℃、4週で2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの残存率が90%以上であり、点眼液剤として十分な安定性を示した。

### 実験例3 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム含有水性液剤の防腐効力試験

実験例2の処方A-04、A-05およびA-07について、*Staphylococcus aureus* (以下、*S. aureus*と略記する。)、*Escherichia Coli* (以下、*E. coli*と略記する。)、*Pseudomonas aeruginosa* (以下、*P. aeruginosa*と略記する。)、*Candida albicans* (以下、*C. albicans*と略記する。)および*Aspergillus niger* (以下、*A. niger*と略記する。)に対する防腐効力につき試験した。

その結果を第3-1表、第3-2表および第3-3表に示す。

第3-1表

A-04	菌数 (CFU/mL)						
	接種菌数	接種 6時間後	接種 24時間後	接種 7日後	接種 14日後	接種 21日後	接種 28日後
<i>S. aureus</i>	$2.1 \times 10^6$	$3.0 \times 10^1$	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	$6.5 \times 10^6$	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	$5.8 \times 10^6$	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	$3.2 \times 10^5$	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	$1.8 \times 10^5$	—	—	0	0	0	0

第3-2表

A-05	菌数 (CFU/mL)						
	接種菌数	接種 6 時間後	接種 24 時間後	接種 7 日後	接種 14 日後	接種 21 日後	接種 28 日後
<i>S. aureus</i>	$2.1 \times 10^6$	$1.7 \times 10^5$	$2.0 \times 10^1$	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	$6.5 \times 10^6$	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	$5.8 \times 10^6$	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	$3.2 \times 10^5$	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	$1.8 \times 10^5$	—	—	0	0	0	0

第3-3表

A-07	菌数 (CFU/mL)						
	接種菌数	接種 6 時間後	接種 24 時間後	接種 7 日後	接種 14 日後	接種 21 日後	接種 28 日後
<i>S. aureus</i>	$2.7 \times 10^6$	$3.1 \times 10^4$	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	$7.4 \times 10^6$	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	$8.8 \times 10^6$	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	$4.6 \times 10^5$	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	$1.0 \times 10^5$	—	—	0	0	0	0

- 5 第3-1表、第3-2表および第3-3表から明らかなように、処方A-04の防腐効力は欧州薬局方 (European Pharmacopoeia; EP) のEP-A基準 (criteria A)、処方A-05およびA-07の防腐効力はEP-B基準 (criteria B) に適合することがわかった。

EP-A基準およびEP-B基準は以下のとおりである。



EP-A基準；

細菌 (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) の生菌数が、接種6時間後に1/100以下、24時間後に1/1000以下となり、28日後に生菌が検出されないこと。

- 5 真菌 (*C. albicans*, *A. niger*) の生菌数が、接種7日後に1/100以下、以降は7日後と同レベルかそれ以下となること。

EP-B基準；

- 10 細菌 (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) の生菌数が、接種24時間後に1/10以下、7日後に1/1000以下となり、以降は7日後と同レベルかそれ以下となること。

真菌 (*C. albicans*, *A. niger*) の生菌数が、接種14日後に1/10以下、以降は7日後と同レベルかそれ以下となること。

#### 実施例1 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2

15	氷和物	0.1 g
	ホウ酸	1.1 g
	ホウ砂	1.1 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	チロキサポール	0.02 g
20	ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0 g
	エデト酸ナトリウム	0.02 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量100 mL
		pH 8.17

- 25 以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例2 点眼液

## 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2

	水和物	0.1 g
	ホウ酸	1.1 g
	ホウ砂	1.1 g
5	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	チロキサポール	0.05 g
	ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0 g
	エデト酸ナトリウム	0.02 g
	水酸化ナトリウム	適量
10	滅菌精製水	全量 100 mL
		pH 8.16

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

## 実施例 3 点眼液

## 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2

15	水和物	0.1 g
	ホウ酸	1.1 g
	ホウ砂	1.1 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	ステアリン酸ポリオキシシル 40	0.02 g
20	ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0 g
	エデト酸ナトリウム	0.02 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
		pH 8.19

25 以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

### 産業上の利用可能性

本発明の水性液剤は、例えば点眼液として、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎および術後炎症などの治療に有用である。また、点鼻剤として、アレルギー性鼻炎および炎症性鼻炎（慢性鼻炎、肥厚性鼻炎、鼻茸など）の治療に有用である。

- 5
- 本出願は日本で出願された特願2003-12427を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。また、本明細書において引用された特許および特許出願を含む文献は、引用したことによってその内容のすべてが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。さらに、
- 10 本発明は、前述の説明および実施例に特に記載した以外も、実施できることは明らかであるので、上述の教示に鑑みて、本発明の多くの改変および変形が可能であり、従ってそれらも本件添付の請求の範囲の範囲内のものである。

## 請求の範囲

1. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその  
薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリールポリ  
5 エーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エス  
テルを含有することを特徴とする水性液剤。
2. アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3  
～10であり、アルキルの炭素数が1～18であり、アリールがフェニル  
10 残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $O(CH_2CH_2O)_xH$ で  
表され、式中のXは5～100の整数を示すものである請求の範囲1記載  
の水性液剤。
3. アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポール  
15 である請求の範囲1または2に記載の水性液剤。
4. ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12～1  
8である請求の範囲1記載の水性液剤。
- 20 5. ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレ  
ングリコールである請求の範囲1または4に記載の水性液剤。
6. アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度  
が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される  
25 請求の範囲1～3のいずれかに記載の水性液剤。

7. ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの濃度は下限濃度が0.02 w/v %で、上限濃度が0.1 w/v %の範囲から選択される請求の範囲1、2または4のいずれかに記載の水性液剤。

5. 8. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01~0.5 w/v %である請求の範囲1~7のいずれかに記載の水性液剤。

10. 9. 防腐剤として塩化ベンザルコニウムを含有する請求の範囲1~8のいずれかに記載の水性液剤。

15. 10. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩がナトリウム塩である請求の範囲1~9のいずれかに記載の水性液剤。

11. 水性液剤のpHが7~9の範囲内である請求の範囲1~10のいずれかに記載の水性液剤。

20. 12. 水性液剤のpHが7.5~8.5の範囲内である請求の範囲11に記載の水性液剤。

13. 点眼液である請求の範囲1~12のいずれかに記載の水性液剤。

14. 点鼻液である請求の範囲1~12のいずれかに記載の水性液剤。

25

15. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・

水和物、およびチロキサポール 0.01 w/v % ~ 0.5 w/v % を含有する点眼液。

16. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・

5. 水和物、およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール 0.02 w/v % ~ 0.1 w/v % を含有する点眼液。

17. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその  
薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロ  
10. キサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合すること  
を特徴とする、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)  
フェニル酢酸、その薬理学的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定  
化する方法。

15. 18. 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその  
薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水  
性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコール  
を配合することを特徴とする、該水性液剤中の防腐剤の防腐効力の低下を  
抑制する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000350

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34, A61P27/02, 29/00,  
A01N25/02, 33/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34, A01N25/02, 33/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),  
JMEDPlus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-503791 A (Arukon Laboratories Inc.), 15 April, 1997 (15.04.97), Full text & WO 96/14829 A1 & EP 739197 A1	1-18
A	JP 2-124817 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 May, 1990 (14.05.90), Full text & EP 326915 A1 & US 4910225 A	1-18
A	JP 1-104023 A (Syntex (U.S.A.) Inc.), 21 April, 1989 (21.04.89), Full text & EP 306984 A1 & US 5110493 A	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
29 March, 2004 (29.03.04)

Date of mailing of the international search report  
13 April, 2004 (13.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000350

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/59475 A1 (LIPOCINE, INC.), 12 October, 2000 (12.10.00), Full text (Family: none)	1-18
A	JP 11-228404 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August, 1999 (24.08.99), Full text (Family: none)	1-18



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34,  
A61P27/02, 29/00, A01N25/02, 33/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 9/08, 47/18, 47/32, 47/34,  
A01N25/02, 33/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),  
EMBASE (STN), JMEDPlus (JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 9-503791 A (アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド) 1997. 04. 15, 全文 & WO 96/14829 A1 & EP 739197 A1	1-18
A	JP 2-124817 A (千寿製薬株式会社) 1990. 05. 14, 全文 & EP 326915 A1 & US 4910225 A	1-18
A	JP 1-104023 A (シンテックス (ユー・エス・エイ) インコーポレイテッド) 1989. 04. 21, 全文 & EP 306984 A1 & US 5110493 A	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 03. 2004

国際調査報告の発送日

13. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00 / 59475 A1 (LIPOCINE, INC.) 2000. 10. 12, 全文 (ファミリーなし)	1-18
A	JP 11-228404 A (千寿製薬株式会社) 1999. 08. 24, 全文 (ファミリーなし)	1-18